Aus der IV. Medizinischen Universitätsklinik, Berlin
Städt. Krankenhaus Moabit, Direktor Geh. Rat Klemperer

Zur Frage der Agranulozytose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von
Käte Baer
Düsseldorf

Tag der Promotion: 27. 5. 1933

Druck: Buchdruckerei Michel, Berlin NW 7, Marienstr. 11

367

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

* * *

Dekan: Prof. Dr. Gocht
Referent: Geh. Rat Dr. G. Klemperer
Korreferent: Prof. Dr. G. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Nachdem W. Schultz im Jahre 1922 zuerst das Krankheitsbild der Agranulozytose beschrieben hat, sind zahlreiche Veröffentlichungen darüber erschienen. Im ganzen dürfte die Zahl der kasuistisch mitgeteilten Fälle der Weltliteratur die Hundert schon überschritten haben. Während im allgemeinen gute Uebereinstimmung über die Symptomatologie der Agranulozytose herrscht, bestehen noch Widersprüche in den Anschauungen über die Pathogenese der Erkrankung und über deren Abgrenzung gegenüber anderen, ähnlichen Krankheitsbildern; auch ist die Frage der Therapie noch nicht endgültig geklärt.

Im Folgenden seien daher zwei Fälle mitgeteilt, die geeignet sind, zur Klärung dieser Fragen beizutragen. Die Annahme, daß es sich bei der Agranulozytose nicht um eine besondere Form der Sepsis handelt, sondern um eine selbständige Erkrankung des Knochenmarks (Schultz, Friedemann, Reye, Leuchtenberger, Hartwich), wird durch diese beiden Fälle gestützt. Ferner sei hinsichtlich der Therapie vorweggenommen, daß die Krankheit beidemal nach Röntgenreizbestrahlung des Knochenmarks rasch zur Heilung kam.

Das Hauptmerkmal, das die Agranulozytose charakterisiert ist die Veränderung im Blutbild, nämlich starke Verminderung oder völliges Verschwinden der neutrophilen Zellen. Dabei sind die Lymphozyten im allgemeinen nicht verändert, und auch der erythropoetische Apparat bleibt intakt (Schultz, Hartwich). Die Gesamtleukozytenzahl sinkt bis auf einige Hundert und weniger. Die neutrophilen Elemente (Granulozyten) fehlen meist völlig, sodaß nur noch mononukleäre Zellen im Blutausstrich zu finden sind. Hingegen ist der Hämoglobinwert und die Zahl der Erythrozyten, sowie die der Thrombozyten normal. Diese typischen Veränderungen der Blutzellen wurden von W. Schultz für die Diagnose der Agranulozytose für absolut erforderlich gehalten. Das vollkommen elektive Fehlen der neutrophilen Leukozyten allein sollte für die Erkrankung charakteristisch sein. Aus späteren Veröffentlichungen geht jedoch hervor, daß, wenn das klinische Bild der Agranulozytose vorliegt, auch das rote Blutbild verändert sein kann. Allerdings hält es Hartwich für erforderlich, daß die Störung der Erythropoese gegenüber

dem Granulozytenschwund weit zurücksteht, und er rechnet diejenigen Fälle, die mit schwerer Anämie und Hautblutungen einhergingen und als Agranulozytose beschrieben worden sind, nicht zu dieser Erkrankung; sie gehören vielmehr zur Aleukie (Frank). So ist auch die als Amyelie (G. Klemperer) bezeichnete Krankheit, die sich durch das Versagen des gesamten leukopoetischen Apparates und durch hämorrhagische Diathese auszeichnet, scharf von der Agranulozytose zu trennen. Es scheint, als ob die Aleukie, die mit Schleimhautnekrosen, hämorrhagischer Diathese, schwerster Leukopenie, Anämie und Thrombopenie eine schwere fieberhafte Allgemeinerkrankung darstellt, der Agranulozytose am nächsten verwandt ist (Hartwich).

Klinisch finden sich bei der Agranulozytose, die ebenfalls fast immer mit schweren Allgemeinerscheinungen und hohem Fieber einhergeht, folgende wesentliche Merkmale: Schleimhautnekrosen (keine Eiterungen), besonders an solchen Stellen, die Schädigungen ausgesetzt sind, also besonders im Mund und Rachen, aber auch im Kehlkopf, im Oesophagus, Magendarmtraktus und in der Vagina. Die Lokalisation der Nekrosen ist außerordentlich mannigfaltig; in den meisten Fällen beschränkt sie sich auf die Mundhöhle, vor allem den Rachenring („Angina agranulocytotica", Friedemann), auch die Haut kann befallen sein (Landsberg). Oft besteht Subikterus. In Fällen, wo es nicht zur Heilung kommt, nehmen im weiteren Verlauf die Nekrosen an Ausdehnung zu; es kommt sekundär zur Sepsis, und der Patient geht unter stürmischen Erscheinungen in wenigen Tagen zugrunde.

Pathologisch-anatomisch findet sich bei der Agranulozytose eine Atrophie des Knochenmarks. Die Erythropoese erscheint nicht gestört, ja, es werden sogar manchmal besonders reichlich unreife, kernhaltige rote Blutkörperchen beobachtet. Wenn in wenigen Fällen eine Atrophie auch im erythropoetischen Anteil angegeben wird, so ist doch immer die Leukopoese ganz überwiegend betroffen (Hartwich). Reife granulierte Leukozyten fehlen vollkommen, dagegen sind Myeloblasten nachzuweisen. Demnach handelt es sich bei der Agranulozytose um eine isolierte Schädigung der Mutterzellen, bei denen man in der Tat schon Zelldegeneration wahrnehmen kann.

Die Aetiologie der Erkrankung ist noch völlig in Dunkel gehüllt. Bei den weitaus meisten Fällen ist weder ein Erreger noch eine exogene toxische Einwirkung von vornherein mit Sicherheit nachzuweisen. Die zahlreichen bakteriologischen Befunde, die bei der Agranulozytose im Blut erhoben wurden, spielen wohl, wie unten näher ausgeführt wird, für die Aetiologie der Erkrankung kaum eine Rolle. Es finden sich aber in der Literatur solche Fälle,

bei denen äußere Noxen als Ursache von agranulozytoseartigen Krankheitsbildern angesehen werden. Hier ist in erster Linie das Salvarsan bei antiluetischer Kur zu nennen (Fall 2). Ferner führen Benzin, Benzol und Wismut Knochenmarksschädigungen herbei. Die durch diese Gifte verursachten Leukopenien unterscheiden sich vielfach von der eigentlichen Agranulozytose, und zwar dadurch, daß sie nicht eine isolierte Neutropenie erzeugen, sondern auch die anderen Funktionen des Knochenmarks beeinträchtigen. So kann es neben der Leukopenie durch Störung der Erythropoese zu Anämie und durch Verminderung der Thrombozyten zu hämorrhagischer Diathese kommen. Alle Uebergänge von der Agranulozytose zur Amyelie, Aleukie, Panmyelophthise werden beobachtet, Naegeli geht sogar so weit, daß er auch die perniziöse Anämie als eine verwandte Krankheit ansieht, zumal bei der Bothriozephalusanämie unter dem Bilde der aplastischen Anämie eine vollkommene Panmyelophthise, also eine recht weitgehende Knochenmarksveränderung beobachtet wird. Er trennt daher prinzipiell diejenigen Fälle von Agranulozytose, die nachweisbar als Schädigung durch Gifte anzusehen sind und die also fast immer mit Anämie einhergehen, als „symptomatische" Agranulozytose ab von der eigentlichen Krankheit Agranulozytose (W. Schultz). Für die letztere ist also die Aetiologie noch unbekannt.

Der folgende Fall ist das Beispiel einer „echten" Agranulozytose:

Fall 1:

Patientin Ida P., 61 Jahre.
Anamnese: Als Kind Diphtherie.
Menarche mit 21 Jahren, Menses regelmäßig, 1 Partus, 1 Abortus. Inf. ven. negatur. Menopause mit 38 Jahren. Vor vielen Jahren Geschwulst im Unterleib. Mit 56 Jahren Gebärmutterexstirpation wegen Uterusprolaps.

Seit dem 60. Lebensjahr leidet Patientin an Schmerzen und Schwellungen in den Knien. Da die Beschwerden zunehmen, Einweisung ins Krankenhaus.

Bei der Krankenhausaufnahme ergibt der Befund u. a. Folgendes: Hochgradige Adipositas. Haut und Schleimhäute gut durchblutet. Keine Drüsenschwellungen. Mund- und Rachenhöhle ohne pathologischen Befund. Milz und Leber nicht vergrößert palpabel. Kniegelenke: Kapsel geschwollen, Beweglichkeit behindert, Knirschen. Blutdruck: 140/90 mm Hg. Puls: 80. Kein Fieber.

Behandlung: Physikalische Therapie, 5 Tage lang Atophan, 3 mal 0,5 per os, im übrigen symptomatisch.

Während des Krankenhausaufenthalts zunächst kein Fieber, keine wesentliche Veränderung des Befundes.

Am 22. Tag (14. 3.) nachmittags plötzlicher Temperaturanstieg auf 39, Mattigkeit, Kopfschmerzen, Schluckbeschwerden. Die Untersuchung ergibt: Rötung und geringe Schwellung der Gaumenbögen und der linken Tonsille.

Weißes Blutbild: 4100 Leukozyten, davon 93 % Lymphozyten, 6 Monozyten, 1 Stabkerniger.

Zwei Tage lang Verschlechterung des Allgemeinbefindens, beträchtliche Schwankungen der Temperaturen zwischen 36,8 und 39,3. Leukozytenzahl auf 1400 gesunken. Das rote Blutbild ist normal: 3,7 Millionen R. B., 85 % Hgb., 300 000 Thrombozyten.

Befund: Keine Hautveränderungen, kein Ikterus. Auf linker Tonsille kleine weiße Stippchen, keine Nekrosen. Leber und Milz nicht palpabel (Adipositas). Im Rachenabstrich: Streptokokken, keine Diphtheriebazillen. Therapie: 17. 3. Röntgenreizbestrahlung des rechten Beins mit 1/20 HED.

18. 3. Allgemeinbefinden verschlechtert. Leukozytenzahl: 900. Wiederholung der Bestrahlung (linkes Bein).

19. 3. subjektive Besserung. Leukozytenanstieg auf 1100. Im Blutausstrich ein Segmentkerniger, sonst nur Lympho- und Monozyten. Dritte Bestrahlung.

20. 3. Weitere Besserung. Temperatur subfebril. Normaler Rachenbefund.

21. 3. Weiterer Leukozytenanstieg: 2200. Differentialbild: 23 % Neutrophile (darunter zwei Jugendliche, 6 % Stabkernige, 15 % Segmentkernige, 74 % Lymphozyten, 3 % Monozyten). Vierte Bestrahlung. Danach weitere wesentliche Besserung des Befindens.

22. 3. Leukozytenzahl 4200; darunter 37 % Neutrophile (9 % Myelozyten, 5 % Jugendliche, 7 % Stabkernige, 16 % Segmentkernige).

24. 3. Temperatur normal.

Leukozytenzahlen schwanken in den nächsten Tagen zwischen 4500 und 6100, die Neutrophilen zwischen 44 u. 47 %, die Segmentkernigen steigen von 12 auf 39 %.

1. 4. Schmerzen und Schwellung im rechten Bein: Thrombose.

6. 4. Blutbild: 4800 Leukozyten, darunter 57 % Neutrophile (4 % Stabkernige, 53 % Segmentkernige, 41 % Lymphozyten, 2 % Monozyten).

Die Thrombose heilt ab, und am 20. 4., also fünf Wochen nach dem Beginn der Agranulozytose, Entlassung.

Es handelt sich um eine 61jährige Frau, die wegen deformierender Arthritis schon in Krankenhausbeobachtung war ,als das Bild der Agranulozytose auftrat. Die Krankheit begann plötzlich, mit hohem Temperaturanstieg, mit außerordentlich schwerer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, Kopfschmerzen und Schluckbeschwerden. Mit dem sehr schweren Krankheitsbild kontrastierte der Lokalbefund: Es fand sich nur eine Rötung und geringe Schwellung am Rachenring. Die Leukozytenzahl, deren Gesamtzahl im Beginn 4100 betrug, sank innerhalb von vier Tagen auf 900. Von Beginn an fehlten im Blutbild die neutrophilen Zellen fast völlig. Außer den Allgemeinerscheinungen war im übrigen kein pathologischer Befund zu erheben. So war die Haut völlig intakt, es bestanden kein Ikterus, keine Drüsenschwellungen; Leber und Milz waren nicht nachweislich vergrößert. Am vierten Tag der Erkrankung setzte die Therapie ein, und im Laufe von etwa fünf Tagen waren die Erscheinungen geschwunden. Eine vierzehn Tage später auftretende Thrombose im Bein heilte ebenfalls prompt ab.

Für die Agranulozytose charakteristisch ist das Alter und besonders das Geschlecht der Patientin. Unter den von Friedemann veröffentlichten Fällen findet sich eine auffällig große Zahl von Erkrankten, die zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr stehen, und Schultz machte darauf aufmerksam, daß das weibliche Geschlecht auffallend oft befallen wird. Berücksichtigt man die von Hartwich mitgeteilte Beobachtung, daß die Agranulozytose in zwei Fällen im Anschluß an Adnexoperationen aufgetreten ist, und daß ferner sehr viele Fälle während oder kurze Zeit nach dem Klimakterium entstehen, so liegt der Schluß nahe, daß in der Pathogenese der Agranulozytose endokrine Faktoren eine Rolle spielen. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß unsere Patientin an Arthritis deformans litt, einer Krankheit, für deren Entstehung ebenfalls endokrine Störungen vielfach verantwortlich gemacht werden. Auf die Mitbeteiligung von hormonalen Einflüssen auf die Agranulozytose wird tatsächlich in der Literatur häufig hingewiesen. So schreibt ihnen Friedemann eine geradezu dominierende Rolle zu.

Der Verlauf des mitgeteilten Falles, mit der schon nach wenigen Tagen erfolgten Entfieberung, spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit dafür, daß es sich bei dem Krankheitsbild der Agranulozytose um eine primäre Knochenmarksschädigung und nicht von vornherein um eine Sepsis handelt. In unserem Fall ist es nicht einmal zur Ausbildung von Nekrosen gekommen, wie sie sonst oft bei dieser Erkrankung gefunden werden. Offenbar ist der Stillstand des Knochenmarkprozesses schon eingetreten, ehe der Granulozytenmangel zu lokalen Gewebeschädigungen geführt hat. Dafür sprechen Beobachtungen an solchen Fällen, bei denen die Agranulozytose rezidivierte: Man war auf das erneute Auftreten durch unbestimmte subjektive Allgemeinerscheinungen aufmerksam geworden und fand bereits einen völligen Granulozytenschwund, bevor sich die typischen Schleimhautveränderungen entwickelt hatten. Ebenso wie bei vielen derartigen, früh erkannten und rechtzeitig behandelten Rezidiven war auch in unserem Fall der Verlauf günstig, und es kam nicht zur Nekrosenbildung. Es liegt dabei nahe anzunehmen, daß die Ansiedlung von Bakterien und das nachträgliche Eindringen in die Blutbahn, das dann in anderen Fällen sekundär zur Sepsis geführt hat, durch das Fehlen der Nekrosen verhindert worden ist.

Bemerkenswert ist in unserem Fall, daß im Anschluß an die Agranulozytose eine Thrombose auftrat. In dieser Zeit betrug die Leukozytenzahl nur 4800; darunter waren 57% Neutrophile und unter diesen nur 4% Stabkernige. In dem Verhalten der Leukozytenzahlen zeigt sich also eine ausgesprochene Schwäche des leukopoetischen Apparates; denn es besteht immer noch eine gewisse Verminderung der Neutrophilen, obgleich ein entzündlicher Prozess akut aufgetreten ist, von dem man hätte erwarten können, daß er die Leukopoese anregt. Außerdem vermissen wir die Linksverschiebung, denn wir sind gewohnt, bei den meisten akut entzündlichen Prozessen zumindest eine geringe Vermehrung der Stabkernigen und oft das Auftreten von jugendlichen Elementen unter den Leukozyten zu beobachten. Tatsächlich ist in unserem Fall die Zahl der stabkernigen Leukozyten normal, ein Hinweis auf den Mangel an leukopoetischer Ansprechbarkeit. Auf der anderen Seite aber ist festzustellen, daß die Thrombophlebitis nicht zu einer erneuten Verminderung der Granulozyten und damit nicht zu einem Agranulozytoserezidiv geführt hat; vielmehr hat sich die Leukozytenzahl ungefähr auf ihrem vorherigen Stand gehalten, und der Infekt ist nicht mit einer erneuten Agranulozytose beantwortet worden. Dies scheint dafür zu sprechen,

daß es sich bei der Agranulozytose nicht allein um eine vorbestimmte Reaktionsform des Organismus handeln kann, die bei infektiösen oder toxischen Einwirkungen den Leukozytenschwund hervorruft, sondern daß offenbar außerdem eine ganz bestimmte Noxe zur Auslösung der Agranulozytose notwendig ist.

Diese Annahme wird von den meisten Autoren geteilt. Sie wird gestützt durch diejenigen Agranulozytosefälle, bei denen die schädigende Noxe bekannt ist und von denen wir wissen, daß es sich immer um eine besondere Gruppe von Giften handelt. In die Reihe dieser Erkrankungen gehört der folgende Fall:

Fall 2.

Patientin Hildegard H., 27 Jahre.

Anamnese: Als Kind: Rachitis, Masern, Scharlach, Keuchhusten, häufig Halsentzündungen. Menarche mit 16 Jahren, Menses unregelmäßig bis zum 18. Lebensjahr, dann regelmäßig. 0 Partus, 1 Abortus.

Mit 18 Jahren Blinddarmoperation.

1924 Magenbeschwerden.

1929 Hornhautentzündung.

1930 Osteomyelitis des rechten Unterkiefers.

1932 April: Luetische Infektion.

Seit 4 Wochen Salvarsankur. Im ganzen bisher 10 Injektionen, die letzte am 9. 5. 32.

Seit einem Tag: Fieber, Mattigkeit, Kopf- und Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Schmerzen am Zahnfleisch. Krankenhauseinweisung am 13. 5.

Der Aufnahmebefund ergibt u. a. Folgendes: Mittelgroße Patientin; ausreichender E. Z., Haut und sichtbare Schleimhäute mäßig durchblutet. Mittelschweres Krankheitsbild. Temperatur 38,8, Puls 120. Mundschleimhaut stark gerötet. Zunge belegt. Gebiß defekt Rachen gerötet, Tonsillen gerötet und geschwollen, linke grauweiß flächenhaft belegt. Uvula: geschwollen, ebenfalls etwas belegt. Innere Organe o. B., insbesondere keine Milz- und Leberschwellung. Wassermannreaktion positiv.

14. 5. Leichte ikterische Verfärbung der Skleren, Hautfarbe unverändert.

15.5. Verschlimmerung des Lokalbefundes: Auf der Gingiva Auflagerungen von stecknadelkopfgroßen, gelblichweißen Flecken. Pat. klagt über unerträgliche

Schmerzen in Mund und Rachen. Rachenabstrich: Streptokokken und Staphylokokken, keine Diphtheriebazillen. Urinbefund: Eiweiß positiv. Sediment: massenhaft Epithelien, vereinzelt Leukozyten, ganz vereinzelt Erythrozyten. Urobilinogen positiv. Urobilin negativ. Bilirubin positiv. Bilirubin im Blut: direkt positiv, indirekt 17,6 Bilirubineinheiten.

17. 5. Allgemeinbefinden rapide verschlechtert, Sensorium beeinträchtigt, Temperatur um 39. Puls weich. Senkungsgeschwindigkeit 148/151 (Westergreen). Zunehmende nekrotische Beläge auf der linken Tonsille. Druckempfindlichkeit in der Lebergegend, keine pathologische Resistenz. Blutbild 3,3 Millionen R. B., 65 % Hgb., F. I. 0,9. 950 Leukozyten, darunter nur 4 % Segmentkernige. Therapie: Röntgenreizbestrahlung beider Schienbeine mit 1/20 HED.

18. 5. Weitere Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Puls klein und frequent (136). Blutbild: 900 Leukozyten, keine Neutrophilen. Thrombozytenzahl 518 000. Im Urin kein Leuzin und Tyrosin. Wiederholung der Bestrahlung. Darauf subjektive Besserung. Aus der Tabelle ist das allmähliche Erscheinen der Neutrophilen ersichtlich.

19. 5. Dritte Röntgenreizbestrahlung. Danach subjektiv und objektiv wesentliche Besserung. Temperatur fällt auf subfebrile Werte (37,1 und 38). Leukozytenzahl 2100.

20. 5. Vierte und am 21. 5. fünfte Röntgenreizbestrahlung mit je 1/20 HED. Blutaussaat: Coli-Bakterien. Pat. klagt über Schmerzen in der rechten Brustseite. Seitlich rechts unten Dämpfung und abgeschwächtes Atemgeräusch.

23. 5. Temperatur normal. Hustenreiz und Stechen in der rechten Brustseite.

24. 5. Blutkörperchensenkung 90/130. Die Nekrosen der linken Tonsille haben sich abgestoßen. Lunge o. B. Sechste Röntgenreizbestrahlung.

25. 5. Blutaussaat: Streptokokken. Im Urin Leuzin und Tyrosin negativ.

26. 5. Siebente Röntgenreizbestrahlung. Die Leukozytenzahl bleibt dann normal. Der Ikterus der Skleren ist noch vorhanden.

30. 5. Abscess an der Außenseite des rechten Oberschenkels ,wahrscheinlich infolge einer Campherinjektion.

Er wird am 2. 6. inzidiert, worauf sich rahmiger Eiter entleert. Die Leukozytenwerte betragen in dieser Zeit um 5000. Nach Galaktosebelastungsprobe am 2. 6.: 4,3 g im Urin.

Im Laufe der Rekonvaleszenz kommt es noch einmal vorübergehend zu einer leichten trockenen Pleuritis. Der Ikterus ist am 5. 6. verschwunden.

6. 6. Blutkörperchensenkung: 35/85.

Leukozytenwerte Fall II.

Krankheitstag	Röntgenbestrahlung	Gesamtzahl	Leukozyten Neutrophile %	Jugd. %	Stab. %	Segm. %	Lymph. %	Monoz. %
6.	1. 5 % HED	950	4	—	—	—	76	20
7.	2. 5 % HED	900	—	—	—	—	54	32
8.	3. 5 % HED	900	24	12	9	3	46	30
9.	4. 5 % HED	2100	76	26	30	20	20	4
10.	5. 5 % HED	5300	86	16	37	33	12	2
11.	—	4600	77	9	25	43	15	7
12.	—	5600	87	5	22	60	11	2
13.	6. 5 % HED	4100	72	1	11	60	20	6
14.	—	5500	82	—	10	72	15	2
15.	7. 5 % HED	3900						
17.—24.	—	5000						
25.	—		52	—	3	49	38	8
37.	—	5500	63	—	2	61	24	12

24. 6. 3 Mill. R. B.; Hmgl.: 65%.

Pat. befindet sich bei Abschluß der Arbeit noch in Krankenhausbehandlung. Sie war vollkommen beschwerdefrei und objektiv ohne pathologischen Befund. Eine antiluetische Bismogenolkur war im Gange.

Der Fall betrifft eine 27jährige Frau, bei der das klinische Bild der Agranulozytose im Laufe einer antiluetischen Salvarsankur aufgetreten ist.

Solche Fälle, bei denen die Agranulozytose wie in unserem Fall 2 im Verlauf einer antiluetischen Kur aufgetreten ist, sind von verschiedenen Seiten beschrieben. Die Krankheitserscheinungen zeigen sich meist im Anschluß an die Beendigung einer Neosalvarsankur

und zwar nach Verabreichung von 4 bis 4,5 g Neosalvarsan, nachdem die Patienten die ersten Spritzen ohne krankhafte Reaktion vertragen hatten (Mazet, und Daumas, Brocher, Essenfeld). In einigen Fällen handelte es sich sogar um Wiederholungskuren (E. Thoma und Delpiano), die zur Agranulozytose geführt haben, während die früheren Neosalvarsankuren von denselben Patienten gut vertragen worden waren.

Es sei hervorgehoben, daß die Erkrankung von einer mäßigen Anämie (65 % Hämoglobin) begleitet war. Die Thrombozyten waren nicht vermindert; es bestand keine hämorrhagische Diathese. Wir sehen also neben der Schädigung der Granulozytenbildung eine Veränderung im roten Blutbild, und die Forderung, die W. Schultz ursprünglich für die Agranulozytose aufgestellt hatte, nämlich das Vorhandensein einer elektiven Neutropenie ohne Anämie, ist hier nicht erfüllt. Die spätere Annahme von Schultz, — der sich auch die meisten anderen Autoren angeschlossen haben, — daß die Umgrenzung des Krankheitsbildes anfangs doch zu eng gefaßt war, wird durch diesen Fall vollauf bestätigt. Denn er geht mit Anämie einher und zeigt dennoch das typische klinische Krankheitsbild der Agranulozytose. Wie oben angeführt, sind solche „Grenzfälle" besonders nach chemischen Einwirkungen, wie von Salvarsan usw. beschrieben worden.

Erwähnenswert ist weiterhin, daß aus dem Blut der Patientin zuerst Colibazillen, und einige Tage später Streptokokken gezüchtet werden konnten. Da nicht anzunehmen ist, daß bald auf eine Colisepsis eine Streptokokkensepsis folgt, würde es zu weit führen, wenn man aus diesen bakteriologischen Befunden auf eine Sepsis schließen würde.

Auch von anderer Seite sind bei der Agranulozytose in der Blutbahn positive bakteriologische Befunde erhoben worden. Alle diejenigen, die über ein größeres Material verfügen, sind sich darin einig, daß diese Befunde eine nur sekundäre Bedeutung besitzen. Dafür spricht auch die Beobachtung, daß die Keime vielfach erst in fortgeschrittenem Stadium oder erst ante finem nachgewiesen werden konnten, während die bakteriologischen Untersuchungen im Anfang der Erkrankung negativ ausgefallen waren. Hinzu kommt, daß sich in der Tat die verschiedensten Keime, Pyozyaneus, Coli, Streptokokken, Staphylokokken nachweisen ließen. Die Verschiedenheit dieser nachträglich eindringenden Keime spricht, besonders in Anbetracht der Einheitlichkeit des klinischen Bildes, dafür, daß die bakteriologischen Befunde keine ätiologische Bedeutung besitzen, und also auch in der

Pathogenese der Agranulozytose keine Rolle zu spielen scheinen.

Ebenso wie in dem ersten unserer Fälle entstand in der Rekonvalescenz ein entzündlicher Prozess, und zwar entwickelte sich im Oberschenkel nach Campferinjektion ein Abszeß. In dieser Zeit überstiegen die Leukozytenzahlen nicht die 5000. Da man sonst bei Abszeßbildung fast immer eine Leukozytose vorfindet, scheint also in unserem Fall noch nach Abklingen der klinisch sichtbaren Agranulozytose eine nachweisbare Schwäche des leukopoetischen Apparates vorzuliegen.

Hier entsteht die Frage, ob der Abszeß erst nach Wiederherstellung der Knochenmarksfunktion, also unter deren Voraussetzung entstanden ist, oder ob der örtliche Entzündungsreiz die erneute Tätigkeit ausgelöst hat.

Die Bildung eines Abszesses hängt von der Anwesenheit der Leukozyten im kreisenden Blut ab, und es ist durchaus denkbar, daß der Abszeß in unserem Fall erst entstanden ist, als die Regeneration des Knochenmarks bereits im Gange war. Diese Annahme ist umso berechtigter, als auf der Höhe der Erkrankung, also während die Neutrophilen fehlen, niemals eitrige Prozesse, sondern nur Entzündungsherde mit Lymphozytenanhäufungen und Gewebsnekrosen beobachtet worden sind (Friedemann, Jacobowitz, Reye), während es in späteren Stadien nicht selten zu Abszessen gekommen ist.

Andererseits wissen wir, daß ein Abszeß zu erheblicher Vermehrung der Leukozyten im Blut führen kann und daß auch solche Mittel, die wie Milch, Omnadin, Yatren-Casein, zur „Reiztherapie" verwendet werden, eine Hyperleukozytose hervorrufen. Es ist also wahrscheinlich, daß es während der Entstehung eines Abszesses zur Anregung der Knochenmarkstätigkeit kommt. Wir können daher den Schluß ziehen, daß der Abszeß die Heilung der Agranulozytose in unserem Fall zum mindesten begünstigt hat.

Diese Ueberlegung erinnert an die therapeutischen Versuche, die bisher gegen die Agranulozytose unternommen worden sind. Sie bewegten sich sämtlich in ein und derselben Richtung, indem man versuchte, die Neutropenie mit solchen Mitteln zu bekämpfen, die bei dem normal reagierenden Organismus eine Leukozytose hervorrufen. Dazu gehören, wie erwähnt, in erster Linie Milch- und Omnadininjektionen (Hartwich), ferner Yatren-Casein. Es scheint in der Tat mit diesen Mitteln in manchen Fällen eine vorübergehende Anregung der Leukopoese möglich zu sein. Aller-

dings wird der therapeutische Effekt dieser Maßnahmen im allgemeinen nicht als überzeugend betrachtet (Leuchtenberger).

Die Behandlung der Agranulozytose mit Bluttransfusionen, wie sie Zikowski und Hoche vorgenommen haben, scheint ebenfalls anregend auf die Leukozytenbildung zu wirken. Besonders Hartwich hat sich für diese Art der Therapie eingesetzt. Ihm gegenüber stehen die Angaben von Banz, Fehr und Friedemann, die durch Bluttransfusionen keine Besserung erzielen konnten.

Jm Jahre 1927 hat Friedemann die Röntgenreizbestrahlung des Knochenmarks in die Therapie der Agranulozytose eingeführt.

Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut und die blutbildenden Organe ist zuerst von Heineke beschrieben worden. Er fand, daß das lymphatische Gewebe, besonders in der Milz, gegen Röntgenstrahlen außerordentlich empfindlich ist und daß sich demgegenüber das myeloische System widerstandsfähiger erweist. Zur Zerstörung der weißen Markzellen sind daher höhere Strahlendosen notwendig als am lymphatischen Gewebe. Im Tierversuch zeigt sich nach intensiver Bestrahlung am Knochenmark Umwandlung in eine gallertige, rötliche Masse. Man findet histologisch schon wenige Stunden nach der Strahleneinwirkung zerfallene Kerne, und zwar werden zunächst die Lymphozyten und ungranulierten Markzellen, dann die Eosinophilen, Mast- und Riesenzellen zerstört; am widerstandsfähigsten sind die neutrophilen polymorphkernigen Zellen. Die Regeneration des Knochenmarks tritt etwa zwei Wochen nach der Bestrahlung ein; zunächst bilden sich die ungranulierten und Riesenzellen und später die granulierten Zellen neu.

Eine Veränderung der Leukozyten im Blut tritt nur dann auf, wenn die Blutbildungsorgane selbst, vor allem das Knochenmark, durch die Bestrahlung geschädigt sind. Die im zirkulierenden Blut zerstörten Zellen werden von den Blutbildungsstätten ersetzt, solange diese intakt sind.

Das Blutbild zeigt fast nach jeder Knochenmarksbestrahlung zunächst eine Leukozytose, der nach einigen Stunden, seltener Tagen, eine Leukopenie folgt. An der initialen Leukozytose sind in erster Linie die polymorphkernigen Zellen beteiligt, gelegentlich steigt aber auch die Zahl der Lymphozyten. Bei der dann folgenden Leukopenie findet man meist eine Verminderung der neutrophilen Zellen und eine relative oder gar absolute Vermehrung der Lymphozyten.

Im Gegensatz zu den weißen Blutkörperchen sind die Erythrozyten beim gesunden Menschen gegen die Strahleneinwirkung bedeutend widerstandsfähiger. Allerdings kann unter pathologischen Verhältnissen, wie bei Karzinomkranken, nach Bestrahlung mit relativ kleinen Dosen schon eine Anämie eintreten. Diese Wirkung hat man

therapeutisch nutzbar zu machen versucht. So erzielt man bei der Polyzythämie mit Hilfe von Knochenmarksbestrahlungen bei richtiger Dosierung ein Herabsinken der Erythrozytenzahl bis zur Norm.

Während also von hohen Strahlendosen bekannt ist, daß sie die Funktion des Knochenmarks beeinträchtigen, scheinen die Röntgenstrahlen, in niedrigen Dosen angewandt, die gegenteilige Wirkung auf das Knochenmark auszuüben. Man spricht daher von „Reizbestrahlung". Die Umkehr des Effekts bei veränderter Dosierung entspricht dem Arndt-Schultz'schen biologischen Grundgesetz, das aussagt, daß auf biologische Vorgänge einwirkende funktionsschädigende Stoffe die Funktion zu steigern vermögen, wenn sie in kleinsten, in „Reiz"-Dosen vorhanden sind.

Dasjenige Organ, bei dem sich diese Verhältnisse durch die Eigenart der Funktion besonders gut beobachten lassen, ist das Ovarium. Hier wirken die Röntgenstrahlen funktionshemmend, nach kleinen Dosen aber scheint die Funktion angeregt zu werden. Man verwendet sie daher in großen Dosen zur Herbeiführung der Sterilität, mit kleinen Dosen hingegen versucht man, die Amenorrhoe zu bekämpfen. Es sei dahingestellt, ob es sich bei der Bestrahlung mit kleinen Dosen um eine wirkliche „Reiz"-Bestrahlung handelt. Histologische Untersuchungen geben keinen Anhalt für eine „Reiz"wirkung bei Schwachbestrahlung (W. Schmitt). Vielmehr liegt die Vermutung nahe, daß auch mit geringer Bestrahlung eine minimale, klinisch nicht nachweisbare Schädigung des Organs eintritt, auf die dann die Hyperfunktion reaktiv eintritt. Thaler ist der Ansicht, daß durch „Reiz"bestrahlung Hemmungen der Organfunktion aufgehoben werden, ohne daß der Follikelapparat zerstört wird, und daß dadurch der „Reiz" auf das Organ vorgetäuscht wird.

So konnte auch die Annahme, daß es sich bei Reizbestrahlungen des Knochenmarks um eine direkte, funktionssteigernde Wirkung handelt, im Experiment noch nicht sicher gestützt werden; bei direkter Einwirkung von schwachen Dosen ließ sich keine Zellvermehrung im Knochenmark feststellen.

Die Röntgentherapie des Knochenmarks wurde zuerst bei der Perniziösen Anämie angewandt. Hynek behandelte als erster im Jahre 1906 8 Fälle, bei 3 von ihnen trat nach der Bestrahlung eine Besserung ein. Auch Lehn berichtet von therapeutischen Erfolgen. Seitdem aber P. Krause im Jahre 1908 schädigende Einflüsse der Röntgenstrahlen auf den Verlauf der Krankheit beobachtet hat, nahm man viele Jahre lang von weiteren therapeutischen Versuchen Abstand.

Erst 1920 versuchte man mit kleinen Dosen vorzugehen: Guggenheimer wandte $^1/_4$ bis $^1/_8$ HED als „Reizdosen" bei Perniziöser Anämie mit gutem Erfolg an. Weitere günstige Berichte kamen von Neu und Böge. Ungünstige Erfahrungen machte Lüdin. Holthusen hat bei Anwendung von $^1/_5$ und $^1/_6$ HED, also sehr kleinen Dosen, gute Erfolge gesehen.

Die Röntgenreizbestrahlung des Knochenmarks als therapeutische Maßnahme bei der Perniziösen Anämie ist durch die Einführung der Leberdiät bedeutungslos geworden. Dagegen hat sie von neuem an praktischem Wert gewonnen, seitdem sie Friedemann für die Therapie der Agranulozytose nutzbar gemacht hat.

In einer Zusammenstellung von 13 Fällen kommt Friedemann zu folgenden Resultaten: 18 Fälle waren durch Sepsis, 5 durch Pneumonie kompliziert; bei ihnen kam die Anregung der Leukopoese durch die Bestrahlung zu spät und ein therapeutischer Erfolg war also nicht zu erwarten. Weitere 5 Fälle starben innerhalb der ersten 36 Stunden nach der Einlieferung, sodaß auch bei diesen ein Erfolg der Behandlung nicht mehr zu erhoffen war. Friedemann stellt die Forderung auf, daß man bei der Beurteilung des therapeutischen Effektes diese Fälle ausnehmen müsse, die durch Sepsis oder Pneumonie kompliziert seien oder die innerhalb der ersten 36 Stunden zum Exitus kommen, die also von vornherein therapeutisch aussichtslos sind.

Von seinen 17 Fällen, die weder kompliziert noch soweit fortgeschritten waren, daß sie bald nach der Einlieferung starben, sind 13 nach Röntgenreizbestrahlung in Heilung ausgegangen.

Hierzu sei bemerkt, daß Schultz anfänglich den Ausgang der Agranulozytose in Heilung für unmöglich gehalten hatte. So kam es, daß bei solchen Fällen, die nach irgendwelchen therapeutischen Maßnahmen günstig verliefen, die Behandlung als erfolgreich angesehen wurde. Inzwischen aber ist klargestellt worden, daß etwa acht Prozent der in der Literatur veröffentlichten Fälle ausheilen, und die zahlreichen Angaben über Behandlungserfolge in einzelnen Fällen sind nicht mehr als beweisend zu betrachten. Anders scheinen die Dinge bei der Röntgenreizbestrahlung zu liegen, da von den Friedemannschen 43 Fällen 13, d. s. 30,2 %, geheilt worden sind, ein Prozentsatz, der nahezu das Vierfache der damaligen Durchschnittziffer (8 % Heilung)beträgt.

In einer kürzlich veröffentlichten Monographie kommt Lichtenstein zu ganz ähnlichen Resultaten in Bezug auf die Röntgenreiztherapie. Seine Angaben sind umso beachtenswerter, als sie sich auf ein verhältnismäßig großes, selbstbeobachtetes Material, nämlich 21 Fälle stützen. Lichtenstein bestätigt die günstige Wirkung der Röntgenstrahlen auf das agranulozytotische Blutbild und kommt hinsichtlich des therapeutischen Effektes zahlenmäßig zu fast denselben Resultaten wie Friedemann. Von seinen 9 Fällen, die nicht durch Sepsis oder Pneumonie kompliziert waren, und die nicht innerhalb der ersten 21 Stunden nach der ersten Bestrahlung zum Exitus kamen, gingen sieben Fälle in Heilung aus.

Die Erfolge der Röntgenreizbestrahlung des Knochenmarks wurden nicht von allen Seiten bestätigt. So hat sich Reye und Schultz nicht von Ihnen überzeugen können, ebensowenig Aubertin und Levy. Dagegen beobachtete Leucntenberger und auch Hartwich nach der Bestrahlung einen Anstieg der Leukozyten und eine Verschiebung zugunsten der Neutrophilen. Allerdings glaubt Hartwich, keinen endgültig wirksamen Dauereffekt gesehen zu haben. In dieser Hinsicht scheinen die beiden von uns beobachteten Fälle von Bedeutung zu sein.

Beide wurden wiederholt mit Röntgenreizbestrahlung der Röhrenknochen behandelt. In dem ersten Fall, der anfangs im Blutbild keine neutrophilen Elemente aufwies, waren am dritten Tage bereits 23 % Granulozyten, darunter relativ viele junge Zellen, vorhanden. Nach einer Woche, als im ganzen vier Bestrahlungen vorgenommen waren, betrug die Zahl der Neutrophilen 44 bis 47 %. Dabei sei erwähnt, daß der Anteil der Segmentkernigen, also der voll ausgebildeten Elemente, allmählich von 12 auf 39 % stieg und daß die anfänglich relativ hohe Zahl der Jugendlichen und Stabkernigen entsprechend sank. Im zweiten Fall ließen sich am zweiten Tag nach der ersten Bestrahlung bereits 24 % Neutrophile nachweisen, während sie vorher völlig fehlten. Dabei überwogen im Beginn die jugendlichen Zellen, und später nahmen dann allmählich, ebenso wie im ersten Fall, die Segmentkernigen schnell zu. Die Gesamtzahl der Leukozyten stieg am dritten Tag nach der Bestrahlung auf 2100, am vierten auf 5300. Nach der vierten Röntgenbestrahlung war die Vermehrung der neutrophilen Zellen sogar übermäßig stark (86 %).

In Uebereinstimmung mit der raschen Besserung des Blutbildes gingen auch die übrigen Erscheinungen in wenigen Tagen zurück. Das subjektive Befinden, das bei der Agranulozytose besonders schwer beeinträchtigt ist, besserte sich auffallend schnell, die Temperatur erreichte am zweiten bezw. am dritten Tag subfebrile Werte. Die Schleimhautveränderungen gingen ebenfalls in wenigen Tagen zurück.

Es scheint aus dem Verlauf dieser beiden Erkrankungen hervorzugehen, daß mit der Röntgenreizbestrahlung des Knochenmarks tatsächlich eine therapeutische Wirkung erzielt worden ist, zumal beide Fälle von Beginn an ein ungewöhnlich schweres Krankheitsbild darboten. Der günstige Einfluß der Röntgenstrahlen, wie wir ihn beobachten konnten, ist gerade in solchen Fällen offensichtlich, bei denen nach der Bestrahlung im Blut Granulozyten aufgetreten sind und

die trotzdem, infolge einer komplizierenden Sepsis, zum Exitus kamen (Friedemann). Es wird daher von Aubertin Levy und Leuchtenberger, die selbst von einer dauernden Heilwirkung der Knochenmarksbestrahlung nicht voll überzeugt sind, für ratsam gehalten, in sämtlichen Fällen von Agranulocytose eine Beeinflussung mittels der Röntgentherapie zu versuchen. Die beiden oben mitgeteilten Fälle, die nach Knochenmarksreizbestrahlung rasch in Heilung ausgingen, lassen es uns gerechtfertigt erscheinen uns dieser Ansicht anzuschließen.

Zusammenfassung.

1. Mitteilung von zwei Fällen von Agranulozytose mit Ausgang in Heilung.

2. Erörterungen über Aetiologie, Pathogenese und Therapie der Erkrankung, insbesondere der Behandlung mit Röntgenreizbestrahlung des Knochenmarks.

* * *

Herrn Geheimrat Klemperer und Herrn Oberarzt Dr. Beck danke ich für die freundliche Unterstützung meiner Arbeit.

Literaturnachweis.

Aubertin und Lévy: Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang, Nr. 61, S. 369, 1928.

Bantz: Münch. med. Wschr. S. 1200, 1925.

Brocher Zbl. inn. Med. S. 2—21, 1931.

Delpiano: Riforma med. II, S. 1669, 1931.

Essenfeld: Münch. med. Wschr. II S. 2034, 1931.

Feer: Schweiz. med. Wschr. S. 551, 1926.

Friedemann: Ver. f. inn. Med. und Kind. Berlin, 3. Juli 1922.

ders. Med. Klin. Nr. 41 S. 135, 1923.

ders. Dtsch. med. Wschr. Nr. 52, 1927.

ders. Klin. Med. S. 108, 1928.

Friedemann und Elkeles: Dtsch. med. Wschr. 1930, Nr. 23.

Hartwich: Ergebn. d. inn. Med. und Kind. Bd. 41, 1931.

Heineke: Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 1905, Bd. 78, 196.

Heineke und Perthes: Lehrb. der Strahlentherapie, Urban u. Schwarzenberg 1925, Bd. I, 725.

Hoche: Wien. kl. Wschr. S. 344, 1928.

Jacobowitz: Zbl. Hals- usw. Heilk. 15,1, 1930.

Leuchtenberger Fol. Haemat. II, S. 63, 1929.

ders. Ther. d. Gegenw. H. 4, 1930.

Lichtenstein: Act. med. scand. suplem. 49, Helsingfors 1932.

Mazet und Daumas: Paris. med. II, S. 255, 1931.

Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Berlin 1931.

Reye: Dtsch. med. Wschr. Nr. 54, S. 1448, 1929.

Schultz, Werner: Ver. f. inn. Med. und Kind., 3. Juli 1922.

ders. Dtsch. med. Wschr. S. 1495, 1922.

ders. Münch. med. Wschr. S. 1667, 1928.

ders. Klin. Wschr. Nr. 33, S. 1533, 1929.

Schmitt: Lehrbuch der Strahlentherapie, Bd. IV, Urban und Schwarzenberg 1929.

Thaler: Zentralbl. f. Gynäk. 1922 S. 2034.

Thoma: Med. Klin. S. 2010, 1928.

Zikowsky: Wien. klin. Wschr. S. 1044, 1928.

Lebenslauf.

Ich, Käte Baer, wurde am 18. Oktober 1904, als Tochter des Rechtsanwalt Dr. B. Baer, in Düsseldorf geboren. Von 1918—1924 besuchte ich in Düsseldorf die Studienanstalt mit realgymnasialem Lehrgang der Luisenschule. 1924 bestand ich dort das Abiturientenexamen.

Im Sommersemester 1924 studierte ich in Freiburg und im Wintersemester 1924/25 in Bonn Philosophie.

Seit Mai 1925 wohne ich in Berlin. Ich studierte dort zunächst zwei Semester Jura, dann 10 Semester Medizin. Im Oktober 1931 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

Dann war ich zunächst auf der I. Dermatologischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses, dann an der IV. Medizinischen Universitätsklinik im Krankenhaus Moabit tätig. Vom 1. Juli bis 31. Oktober 1932 arbeitete ich auf der Infektionsabteilung, gegenwärtig auf der Kinderabteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses.